

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1930

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Jacques-André BASSET

Né le 11 novembre 1901 à Limoges (Haute-Vienne)
Ancien Interne pr. des Hôpitaux de Paris

ESSAI DE BACTÉRIOPHAGIE
DANS LA CHANCRELLE

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1930



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1930

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Jacques-André BASSET

Né le 11 novembre 1901 à Limoges (Haute-Vienne)

Ancien Interne pr. des Hôpitaux de Paris

ESSAI DE BACTÉRIOPHAGIE
DANS LA CHANCRELLE

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1930



I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médicale-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale .	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri) . . . Pathologie médicale.
 BINET . . . Physiologie.
 BLANCHETIÈRE . . . Chimie biologique.
 BROCC . . . Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA . . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 De GAUDART D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 DOGNON . . . Physique.
 DONZELOT. . . Pathologie médicale.
 ECALLE . . . Obstétrique.
 FEY . . . Urologie.
 GARNIER. . . Pathologie expérimentale.
 GASTINEL . . . Bactériologie.
 GATELLIER . . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.
 JOANNON. . . Hygiène.
 JOYEUX . . . Parasitologie.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.

MM.

LAROCHE(Guy) Pathologie médicale.
 LEMAITRE. . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX . . . Anatomie pathologique.
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
 LEVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN. . . . Pathologie médicale.
 MERCIER(Fernand). . . . Pharmacologie.
 MILLOT. . . . Histologie.
 MONDOR . . . Pathologie chirurgicale.
 MOREAU . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. . . Pathologie chirurgicale.
 MOURE . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER . . . Anatomie.
 PIEDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES . . . Obstétrique.
 QUENU. . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils . Physiologie.
 SÉZARY. . . . Dermatologie et syphiligraphie.
 VAILLERY-RA-DOT (Pasteur). Pathologie médicale.
 VAUDESCAL . Obstétrique.
 VELTER . . . Ophthalmologie.
 VERNE . . . Histologie.
 VIGNES. . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET . . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT . . . Obstétrique.
 LEQUEUX . . . Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 REPTERER. . . Histologie.
 ZIMMERN. . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.

ABRAMI . . .	Clinique médicale.
CHIRAY. . . .	Clinique médicale.
DEBRE	Clinique médicale.
DUVOIR. . . .	Clinique médicale.
FISSINGER . .	Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE .	Clinique médicale.
LERI	Clinique médicale.
AUVRAY . . .	Clinique chirurgicale.
BASSET. . . .	Clinique chirurgicale.

MM.

CHEVASSU. . .	Clinique chirurgicale.
HEITZ BOYER	Clinique chirurgicale.
MATHIEU. . .	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT . . .	Clinique chirurgicale.
PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ. . .	Clinique chirurgicale.
LE LORIER . .	Clinique obstétricale.
LEVY-SOLAL .	Clinique obstétricale.
METZGER. . .	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire.	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions mises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

*Dont les constantes marques d'affec-
tion m'ont été d'un si utile secours
pendant mes longues études médi-
cales.*

A MES PARENTS, A MES AMIS

A LA MÉMOIRE DE

M. le Docteur A. BORDAS

De ANDRÉ ROLLET
Ancien Interne des Hôpitaux

Du Docteur M. ROUX

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur GOUGEROT

Professeur de Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques
Médecin de l'Hôpital Saint Louis

*Qui a bien voulu m'accueillir dans
son service, m'a indiqué le sujet
de mon travail et me fait le très
grand honneur de présider cette
thèse.*

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur Ed. PEYRE

Chef de Laboratoire à la Faculté

Qui a bien voulu me former aux techniques de laboratoire et me guider pas à pas dans ce long travail fait en commun. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma reconnaissance, de mon attachement et de mon admiration.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Limoges 1919-1920. — MM. Docteur BOULLAND,
Docteur BOURGUIGNON, Docteur CUBERTAFOND,
Docteur DESCAZALS, Docteur RAYMOND.

Externat

M. le Docteur RICHE (Tenon).
M. le Docteur CLOVIS-VINCENT, Ivry.
M. le Docteur ENRIQUEZ (*in memoriam*) (Pitié).
M. le Professeur agrégé LIAN (Tenon).
M. le Professeur agrégé ABRAMI (Ambroise Paré).
M. le Docteur DEVRAIGNE (Lariboisière).

Internat provisoire

M. le Docteur WEISSENBACH

*Auprès de qui, dans sa consultation
de Beaujon et depuis, j'ai trouvé
les plus hautes leçons de clinique
et de biologie, et l'appui le plus
constant. Qu'il veuille bien trou-
ver ici l'expression de ma respec-
tueuse reconnaissance.*

INTRODUCTION

Ce travail qui constitue notre thèse inaugurale ne représente à nos yeux qu'une préface à un travail plus important.

En effet, depuis le mois d'octobre 1929, sous la direction de M. le Pr Gougerot, dans son Service, et dans le laboratoire de M. Peyre, nous nous sommes attaché à l'isolement d'un bactériophage lysant spécifiquement le bacille de Ducrey.

Nous n'y sommes pas arrivé jusqu'ici. Nous avons du reste l'intention de continuer nos recherches sous la direction de nos Maîtres.

Mais au cours de ce long travail, nous n'avons pas été sans obtenir des résultats, partiels sans doute, mais déjà intéressants qui permettent de préjuger de ce que l'on est en droit d'attendre de la bactériophagie dans la chancrelle. D'autre part, nous avons profité de cette étude pour réunir un grand nombre de travaux que l'on trouve éparpillés actuellement aux hasards des publications.

CHAPITRE PREMIER

LA CULTURE DU STREPTOBACILLE DE DUCREY

Nous avons besoin de connaître les études sur la culture du bacille de Ducrey pour nos recherches personnelles et il nous a fallu tout un travail bibliographique pour amasser ce que l'on a publié sur la question. Sans doute cette littérature est-elle moins abondante que celle qu'a entraîné l'étude de certains microbes. Mais elle a cependant été très étudiée, surtout dans ces dernières années.

On sait en effet toute l'importance pratique de cette culture. A vrai dire elle n'a pas encore une valeur diagnostique (24). Les échecs sont encore trop fréquents, même lorsqu'on s'adresse aux cas les plus favorables au point de vue bactériologique. Plus que dans toute autre affection, la réponse négative du laboratoire ne veut rien dire dans la chancrelle. Mais à mesure que l'on précisait les techniques d'ensemencement, la composition

des milieux, la morphologie des colonies, la culture devenait moins difficile, au point que ce n'est plus maintenant un fait remarquable d'obtenir une culture pure du streptobacille.

La culture du streptobacille permit de multiples essais thérapeutiques. Et lorsque l'on fait l'historique du traitement de cette affection, on est frappé du parallélisme des progrès de la bactériologie et du traitement. La chancrelle a cessé d'être « la honte de la dermatologie » du jour où Reenstierna et Nicolle ont pu obtenir avec assez de constance des cultures pures du bacille de Ducrey.

Historique

Ducrey (14) n'avait pu obtenir de cultures du germe qu'il a décrit. Il l'avait obtenu à l'état pur, en faisant des autoinoculations en série ; se servant donc *in vivo* de la méthode que les bactériologistes emploient habituellement *in vitro*, il décrit un bacille gros et court mesurant $0\ \mu\ 50$ et $2\ \mu$ à bords arrondis. Il a souvent la forme d'un 8, c'est-à-dire avec une dépression latérale de chaque côté ; cette dépression du reste peut manquer.

Vu verticalement, il semble un coccus ; il est ordinairement en anas ou isolé, le plus souvent libre ou dans les globules du pus. Il se colore à la fuchsine et au violet de gentiane, mais sans prendre entièrement la couleur qui se fixe particulièrement à ses extrémités. Il ne se colore pas par la méthode de Gram.

Unna (52) critiqua la spécificité du bacille décrit par

Ducrey. En faisant l'étude anatomopathologique du chancre mou, il trouve dans la couche malpighienne un bacille différent. C'est un bacille en chaînettes de 5 à 10 éléments et plus, parallèles à la surface du chancre et n'envahissant pas le tissu cellulaire sous-cutané.

Individuellement, les microbes sont de dimensions plus petites que celles données par Ducrey, le microbe se colore en entier. Ses extrémités sont carrées. Le bacille ne prend pas le Gram.

C'est à Nicolle (38) que revient l'honneur d'avoir réfuté Unna.

Analysant dans sa thèse les résultats de l'examen anatomopathologique de 26 chancres mous, il montre que si dans la profondeur de la muqueuse, le bacille a bien l'aspect décrit par Unna, à la superficie on a la morphologie du bacille de Ducrey. Et il écrit « la transition se fait d'une manière si évidente qu'il est impossible d'avoir le moindre doute sur l'identité du bacille du pus et du chancre » Nicolle, thèse (38).

Nicolle n'avait pas alors cultivé le streptobacille. Strauss partant du pus des bubons n'avait pas été plus heureux. Nous ne ferons que citer les tentatives douteuses de Ferrari (18), celles de Petersen (53) qui se sert de gélose sérum (1893). Islomanoff et Alaspian (28) sur gélose ascite (1893). Lenglet (34) montra en 1898 une culture pure de streptobacilles. Mais à notre connaissance, il ne publia jamais la composition de son milieu contenant, disait-il, seulement « des ferments particulièrement actifs » et à base de peau humaine.

En réalité l'histoire de la culture du bacille en navette

commence en 1900 par la communication de Bezançon, Griffon et Le Sourd (6).

Ils se servent de leur milieu au sang (7). On sait qu'il s'agit de gélose répartie en tubes ou fioles d'Erlenmayer, liquéfiée au bain-marie à 50° et dans lequel on incorpore 1/3 de sang de lapin prélevé directement et aseptiquement dans la carotide. Les auteurs ont donné une description parfaite des cultures : « A la surface des tubes ainsiensemencés, on voit apparaître, après un séjour de vingt-quatre heures à l'étuve à 37°, des colonies arrondies, saillantes, brillantes, qui atteignent leur complet développement en 48 heures, et sont alors opaques, grisâtres, présentant 1 à 2 millimètres de diamètre. Lorsqu'on les prélève pour l'examen microscopique, elles ont tendance à fuir en masse devant le fil de platine, glissant à la surface du milieu, et sur la lamelle, sont difficiles à dissocier ».

Dans ce milieu, le germe a sa morphologie typique en chaînettes. Il conserve une vitalité extrême : il peut être repiqué après trois semaines de séjour à l'étuve ; il donne un chancre d'inoculation typique au onzième repiquage. Enfin les auteurs montrent que si en 24 heures on ne perçoit pas de colonies sur le milieu, il arrive que l'on trouve des chaînettes typiques dans l'eau de condensation.

Malgré l'importance de ce travail on peut dire que les cultures réussies demeurèrent rares. C'est à la suite des travaux de Reenstierna que les tentatives heureuses se multiplièrent, donnant lieu à une efflorescence de travaux que nous allons tenter de résumer ici.

Milieux de culture pour le bacille de Ducrey

A. — Milieux au sang de lapin

On peut dire que les milieux au sang de lapin sont au streptobacille ce que sont pour le gonocoque la gélose ascite ou le sérum de bœuf coagulé pour le bacille diphtérique. C'est le milieu qui a été le plus souvent employé par les différents auteurs. Tous les modes de préparation que nous allons indiquer dérivent de la formule de Bezançon et Griffon. A notre point de vue il présente deux inconvénients : tout d'abord il est difficile d'obtenir plus de 100 à 150 cm³ de sang même en sacrifiant le lapin. D'autre part, il nous a paru impossible de juger du travail de la bactériophagie dans ce milieu. Le premier en date de ces milieux est celui de Reenstierna.

1° Milieu de Reenstierna (Cf. 44)

C'est une gélose au sang de Bezançon-Griffon modifiée.

Cet auteur décrit ainsi sa préparation : « 1° On fait fondre 60 cm³ de gélose nutritive à 3,5 % d'agar dans une fiole ; 2° on laisse refroidir jusqu'à 60° ; 3° on additionne de 30 cm³ de sang de lapin défibriné ; 4° on maintient ce mélange dans un bain-marie réglé entre 60 et 63° pendant 5 minutes ; 5° on répartit en tubes (5 cm³ dans chacun) qu'on incline ; 6° Il est nécessaire de ne pas porter les tubes à l'étuve ainsi qu'on le fait d'ordinaire pour contrôler la stérilité du milieu avant l'ensemencement ».

« Pour réussir l'isolement du streptobacille on doit employer un milieu préparé le même jour. Pour les passages, des tubes âgés même d'une semaine sont utilisables si on les garde à la glacière ».

Avec ce milieu Reenstierna a réussi 12 fois sur 18 à cultiver le bacille de Ducrey, parfois en culture pure d'emblée, si l'on partait d'un chancre d'inoculation. Il n'a jamais réussi à obtenir une culture pure en partant d'un chancre spontané, les tubes étant envahis de streptocoques et de paradiphtériques. Il conseille d'ensemencer largement et de très nombreux tubes de (10 à 20), ce qui est difficile c'est d'obtenir la première culture : « dès la deuxième génération, les repiquages marchent bien » les cultures sont plus abondantes, l'auteur repique tous les jours.

2° Milieux de Nicolle. MILIEU D'ISOLEMENT (Nicolle 39).

C'est un milieu de Reenstierna modifié. On l'obtient « en stérilisant dans une fiole d'Erlenmayer 90 gr. de gélose nutritive à 3 % d'agar et en ajoutant 20 gr. seulement de sang défibriné de lapin ».

MILIEUX D'ENTRETIEN. — On se sert soit de la gélose soit d'un milieu liquide.

Bouillon Martin. . . .	100 grammes
Sang défibriné de lapin . . .	20 »

Dans ce milieu, la culture se développe en grains, parfois adhérents aux parois. Au bout de quelques jours, il se fait à la surface du milieu un voile incom-

plet dont les fragments tombent au fond du tube par agitation.

En maintenant les tubes à l'étuve à 35° on conserve les bacilles vivants pendant 10 jours, en bouillon et sur gélose 3 ou 4 jours ; la 1/2 des tubes peuvent être repiqués jusqu'au 10^e jour.

MILIEU DE CONSERVATION. — En dehors de la gélose molle dont nous donnerons plus loin la formule et qui est du reste un milieu moins favorable, Nicolle se sert d'une gélose molle sanglante :

Gélose à 2,50 ‰ d'agar ;
1 ‰ d'amidon de fécule de pommes de terre ;
20 ‰ de sang défibriné de lapin.

Le microbe, sur ce milieu, peut toujours être repiqué après 3 à 4 semaines. Souvent les repiquages sont possibles après six semaines.

3° Autres milieux au sang de lapin.

De Assis (1) donne une formule analogue. Il insiste sur l'importance qu'il y a à chauffer le milieu à 55 degrés au bain-marie pendant 5 minutes après le mélange du sang. De même Nicolau et Banciu (42) chauffent leur gélose sanglante pendant une demi-heure à 60°. Leurs milieux sont donc très voisins de celui de Reenstierna.

B. — Autres milieux au sang

1° Milieux au sang de mouton de Durand.

Durand (15) décrit deux milieux au sang de mouton.

GÉLOSE AU SANG. — Il se sert d'une gélose nutritive dans laquelle il introduit du sang de mouton défibriné, dans la proportion d'un $\frac{1}{3}$ à $\frac{1}{5}$ du volume total.

Le bâcille de Ducrey y pousse en 36 à 48 heures. Mais les microbes associés y poussent également. L'auteur recommande alors d'utiliser le sang de mouton pur.

SANG PUR. — On le prélève aseptiquement à la jugulaire, le répartit en tubes qu'on incline, le sérum transsude en quelques heures. C'est sur un tel milieu qu'on ensemence. Il est difficile d'y voir des colonies. Il faut s'assurer de la multiplication des microbes par des examens sur lame. Dès que les bacilles apparaissent, on repique sur la gélose au sang de mouton décrite ci-dessus. Les streptobacilles poussent maigrement sur ce milieu ; mais l'avantage de la méthode consiste en l'élimination des germes associés, qui ne se développent pas sur le caillot de sang. L'auteur peut alors partir d'un chancre spontané sans avoir à recourir au chancre d'inoculation. Il se borne à faire une détersion soigneuse à la compresse de la surface de l'ulcération ; un tamponnage à la teinture d'iode de trois à quatre minutes, suivi d'un lavage rapide à l'alcool permet de se débarrasser de la plupart des germes associés. Dès que l'alcool s'est évaporé, on peut faire le prélèvement. On se sert de la pipette en aspirant la sérosité obtenue par pressions latérales du chancre.

2° Milieu au sang de cheval de de Assis.

De Assis (1 et 2) décrit ainsi le milieu qu'il a utilisé.

Gélose à base de bouillon de veau et contenant :
peptone de Parke et Davis 4 % ;
phosphate disodique 1,5 % ;
sang défibriné de cheval 1/2 ou 1/3 du volume
total.

Il aurait obtenu des cultures pures d'emblée en partant de chancres spontanés. On sait que c'est avec ce milieu qu'il a étudié des streptobacilles vivants en saprophytes dans l'urètre normal, et dont il a montré la ressemblance avec le bacille du chancre mou sans cependant se croire autorisé à conclure à l'identité des deux germes (de Assis (2)).

3° Milieu au sang humain de Nicolau et Banciu.

Nicolau et Banciu (42) recommandent le mélange suivant, en se basant sur le développement excellent du germe dans l'eau de condensation des tubes de sang.

Eau physiologique à 8 gr. 5 de chlorure de sodium par litre.
peptone 1 %.

Stériliser à l'autoclave et ajouter :

sang humain défibriné dans la proportion de 1/5
du volume.

Les tubes sont utilisables dès le lendemain.

Le sang s'amasse au fond du tube. C'est dans ce culot qu'il faut chercher le bacille, et dans les couches les plus proches de l'eau peptonée ; on l'y trouve déjà 24 h. après l'ensemencement, et surtout après 48 heures.

Le germe présente une grande vitalité dans ce milieu. Il peut être repiqué jusqu'au vingtième jour, il reste vivant à la température du laboratoire après quelques jours d'étuve à 35°. Mais il perd sa virulence après 15 à 20 jours de culture.

Notons que Nicolle dans son travail des archives de l'Institut Pasteur de Tunis (40) indique que les milieux au sang humain semblent impropres à l'isolement du bacille de Ducrey. Il n'indique pas du reste la formule du milieu dont il s'est servi. Il n'a pu obtenir la culture qu'en acclimatant progressivement et lentement le germe en une trentaine de repiquage.

C) Milieux au sérum

Nous rappelons pour mémoire que c'est sur la gélose sérum que Petersen (43) avait obtenu une des premières cultures du streptobacille. D'après Nicolau et Bauciu (41) ce qui compte dans les milieux au sang c'est l'hémoglobine des globules rouges et non pas le sérum ni les leucocytes. Le streptobacille en effet, selon Frei (21) hémolyserait les globules rouges. De plus, un même streptobacille serait doué d'un pouvoir hémolytique inégal vis-à-vis des globules des différents groupes sanguins. Nous voyons peut-être là une raison aux différences d'appréciation que l'on note chez les auteurs vis-à-vis de tel ou tel milieu sanglant.

1° Sérum non coagulé de lapin.

Dans leur article déjà cité, Bezançon Griffon et Le Sourd (6) communiquent les résultats qu'il ont obtenus

en se servant de sérum non coagulé de lapin employé pur « le milieu se trouble légèrement, écrivent-ils, et présente de petits flocons ».

Le microbe se présente sous forme de longues chaînettes à l'examen sur lames. Mais la vitalité du microbe est faible, nécessitant des repiquages fréquents. La culture reste toujours maigre.

2° Gélase au sérum de cheval de Nicolau et Banciu

Ces auteurs (41) emploient une gélase albuminée au sérum de cheval et préparée comme une gélase ascite. Ils font pousser sur ce milieu les souches de streptobacille, obtenues après isolement sur leur milieu à l'eau peptonée sanglante. Cela suppose un certain acclimatement du germe aux milieux artificiels, d'une durée extrêmement variable suivant les souches, allant de quelques semaines à quelques mois.

Il faut ensemençer largement, et l'on obtient en 24 heures des colonies grisâtres non confluentes. Ce milieu serait pour Nicolau et Banciu très supérieur à la gélase molle ascitique qu'ils ont expérimentée sans avoir de bons résultats.

3° Milieu au sérum formolé de Legroux

Ce milieu de culture est indiqué par de Assis (1).

Bouillon de bœuf ;

peptone Parke et Davis 2 % ;

ou peptone d'estomac de porc 2 % ;

sérum formolé de Legroux 10 % du volume total,

On stérilise cinq minutes à l'autoclave à 110.

On obtient un mélange opalescent dans lequel le bacille pousse, mais habituellement d'une manière assez maigre, sans beaucoup modifier l'aspect du liquide. Parfois, il se produit un dépôt au fond du tube ou des grumeaux surnageant dans le liquide.

D) Milieux à l'œuf

Ces milieux ont été décrits par Hababou Sala.

Ce sont eux qu'il emploie pour la fabrication de ses filtrats vaccins. Les milieux que nous indiquons à cette place sont à base du nouveau milieu à l'œuf de Besredka.

Milieu à l'œuf de Besredka

Nous croyons devoir reproduire en détail la technique de fabrication de ce milieu car c'est là le seul point délicat de la fabrication des milieux d'Hababou Sala.

Suivant Besredka (5) il faut prendre vingt jaunes d'œufs ce qui fait environ 350 cm³. Il sera prudent d'en vérifier le volume, surtout si l'on emploie des quantités plus faibles, car nous avons observé des variations assez importantes dans le volume des jaunes.

On dilue dans un litre d'eau neutre ou alcaline en battant le mélange. On obtient ainsi une émulsion homogène d'un jaune un peu laiteux. Il faut alors clarifier l'émulsion en se servant de lessive de soude à 1 %.

C'est là le point délicat de la préparation.

Ajouter tout d'abord 175 cm³ de la solution de

soude, dans l'exemple choisi : c'est la moitié du volume des jaunes. On le fera en remuant le liquide, et en versant la lessive par petites quantités de manière à avoir un mélange bien homogène.

A partir de ce point, ajouter la soude centimètre cube par centimètre cube, toujours en battant le mélange, et en vérifiant à chaque fois à la pipette la solubilité du mélange.

On en versera environ 10 cm³, pour vingt jaunes. Mais c'est là une dose très variable suivant les œufs employés.

On devra donc surveiller soigneusement la solubilisation. On sera averti par un changement de la coloration du mélange* qui se fait assez brusquement vers une belle teinte jaune d'or. Le liquide reste opaque en grande quantité, mais est translucide si on l'examine en couche mince, dans une pipette. Il ne faut plus alors ajouter de soude ; on dilue ainsi les œufs solubilisés dans 20 fois leur poids d'eau neutre, 7 litres dans l'exemple précédent. On stérilise à 110° pendant vingt minutes, ce qui nous a paru troubler légèrement le milieu.

Hababou Sala à la Société de Biologie (26) et surtout dans sa thèse (25) décrit ainsi les milieux qu'il a employés :

1° Bouillon B. H. S.

Bouillon ordinaire ou bouillon T ;

Milieu à l'œuf de Besredka : 25 % ;

Glycérine neutre : 5 %.

Le streptobacille y. pousse en masses glaireuses,

adhérentes au fond du tube, avec un trouble léger du milieu.

2° Géllose B. H. S.

Géllose ordinaire stérilisée en ballon.

Bain marie à 70° pour faire fondre la géllose.

Ajouter stérilement 1/4 de milieu à l'œuf et répartir en boîtes de Pétri.

Il faut ensemençer largement toute la surface; en 24 heures on obtient des colonies roses nacrées 1/2 sphériques difficiles à prélever parce qu'elles filent sous l'anse de platine.

Les jours suivants, les colonies deviennent opaques, friables. Enfin, une fois sèches, elles deviennent transparentes, avec un point opaque au centre.

Tels sont les caractères d'une première culture. Mais les repiquages sont beaucoup plus abondants et donnent une culture confluyente en 12 heures; en 15 jours, elles ont atteint les bords du tube si l'on a cultivé en culot.

3° Gélatine B. H. S.

C'est une gélatine à laquelle on adjoint 1/4 de milieu à l'œuf de Besredka.

Hababou Sala a pu obtenir la culture du germe sur ce milieu. Mais le bacille de Ducrey pousse lentement à la température du laboratoire. Il ne liquéfie pas la gélatine.

4° Milieu de Besredka à l'œuf

Employé pur, le milieu de Besredka a donné de mauvais résultats à Hababou Sala.

Hababou Sala est revenu dans plusieurs communications sur l'intérêt des milieux qu'il décrit : dans sa communication au Congrès de Dermatologie de Bruxelles en 1926 (26) il donne une véritable valeur diagnostique à la culture des germes chancrelleux sur milieux B. H. S. Cependant Nicolau et Banciu qui ont expérimenté les milieux à l'œuf les considèrent comme médiocres tout au moins pour l'isolement du germe.

Nous pensons qu'il faut voir comme cause à cette différence d'appréciation la difficulté qu'il y a à apprécier exactement la solubilisation des jaunes et à ne pas dépasser la quantité nécessaire et suffisante de lessive de soude.

E. — Milieux usuels

Tous les auteurs classiques considèrent comme impossible la culture sur milieux usuels du bacille de Ducrey.

Kolle et Hetch (32) indiquent qu'il pousse seulement sur les milieux au sang et au sérum non coagulé.

Dopter et Sacquepée indiquent les mêmes milieux et précisent que le streptobacille ne pousse pas sur les milieux usuels.

Cependant, si ces conclusions semblent indiscutables pour l'isolement et les premiers repiquages, certains auteurs ont pu cultiver sur des milieux usuels des streptobacilles acclimatés aux milieux artificiels.

Il faut insister sur ce point, et tous les bactériologues qui se sont occupés de la question y insistent, c'est qu'il s'agit là de microbes de collection, On ne réussit

le passage que par adaptation progressive au milieu, et au bout d'un temps extrêmement variable selon les souches envisagées.

Nicolau et Banciu (41) qui ont repris les recherches de Hababou Sala sur la question, indiquent des variations de ce temps d'acclimatation aux milieux de culture allant de quelques semaines à quelques mois.

Nous avons réuni ici les milieux où l'on a obtenu des cultures de bacilles de Ducrey.

Tout d'abord on citera la *gélose molle*.

Nicolle a obtenu la culture et la conservation du bacille dans un milieu ainsi composé :

Gélose à 2°, 50/00 d'agar + fécule de pomme de terre ou d'amidon : 1 %.

On conserve la culture vivante pendant une dizaine de jours, mais en adjoignant à un large ensemencement un fragment du milieu au sang. Ce milieu donne des résultats infiniment inférieurs à la *gélose molle sanglante* dont nous avons donné plus haut le *modus faciendi*.

Hababou Sala (25) semble être le premier à avoir obtenu le passage du bacille en navette sur les milieux usuels.

Il décrit ainsi les caractères des cultures.

Sur gélatine pure le bacille de Ducrey pousse très lentement ; les colonies restent toujours punctiformes et ne confluent jamais, même après plusieurs passages sur ce milieu. La gélatine n'est pas fondue.

Sur bouillon Martin on obtient un voile incomplet

qui se fragmente et tombe dans le fond du tube où on le retrouve sous forme de grumeaux.

Eau peptonée. — On obtient une culture, mais toujours moins abondante que sur bouillon ordinaire.

Lē lait n'est pas coagulé même après 72 heures.

La bile ne lyse pas le bacille de Ducrey.

Le rouge neutre ne varie pas.

Enfin, pour les 3 échantillons examinés, Hababou Sala donne les résultats suivants *de fermentation des sucres*.

Le glucose, le saccharose, fermentent nettement : On note une fermentation légère de la maltose, le lactose, la mannite ne sont pas modifiés, Il n'y a jamais dégagement de gaz.

Nicolau et Banciu (41) confirment ces résultats. Sur gélatine en culot, ensemencée en piqure, on obtient des colonies en 8 jours ; les microbes poussent sur les milieux sucrés à 4 %. Le meilleur est le milieu au miel, puis par ordre décroissant le glucose et faiblement mannite et maltose.

Enfin, ces auteurs ont bien étudié la culture dans un *bouillon peptoné, glycérimé à 5 %*. Le microbe y donne une culture abondante en masse glaireuse déposée au fond du tube dès 24 heures. Par agitation, on obtient une spirale soyeuse et l'on finit par obtenir un trouble homogène.

La culture donne une acidité marquée. Si l'on a tamponné le milieu de manière à le maintenir en alcalinité, on obtiendrait une culture aussi abondante. Mais, d'après ces auteurs, les microbes changent de morpho-

logie, perdent leur aspect en navette: ce sont des grains réunis en chaînettes, très inégaux de volume et qui prennent le Gram. Il ne s'agirait pas là de souillures, puisque les auteurs auraient obtenu le retour au type habituel par repiquage sur leur gélose-sérum.

BIOLOGIE GÉNÉRALE

Le meilleur moyen de se procurer le germe est de partir du chancre d'inoculation, recouvert d'une compresse aseptique, au deuxième jour, dès qu'une pustulette s'est formée. On passe rapidement de la teinture d'iode, on enlève le toit épidermique de la pustule à l'aiguille flambée et on prélève soit à la pipette (Nicolau et Banciu) soit le produit de grattage à la curette (Reenstierna).

En partant d'un chancre spontané, il faut déterger l'ulcération à la compresse, désinfecter à la teinture d'iode, et prélever soit immédiatement après séchage la sérosité obtenue par pression (Durand) soit recouvrir d'une pellicule de collodion et prélever le pus le lendemain (Nicolau et Banciu).

Enfin, on peut partir du pus des bubons. Bezançon Griffon et Le Sourd avaient déjà cultivé ainsi le streptobacille. Durand a obtenu 21 cultures sur 22 bubons fermés, avec son milieu, à condition d'ensemencer très largement.

Les milieux sont faiblement alcalins. Les auteurs qui ont apprécié le P. H. de leur milieu, donnent comme

chiffre optimum 7,2 (Nicolau et Banciu), 7,5 (de Assis). L'étuve sera réglée à 37° (Bezançon, Griffon, Le Sourd, Hababou Sala) à 35° (Reenstierna, Nicolle, Durand). C'est la température qui semble donner les meilleurs résultats.

A la lumière de ces travaux on peut concevoir le bacille de Ducrey comme un microbe s'acclimatant assez difficilement à la culture *in-vitro*, les meilleurs milieux étant les milieux sanglants et à l'œuf. Mais une fois obtenue, la colonie se repique facilement. Le microbe pourrait même s'acclimater aux milieux usuels.

Si ces travaux se vérifiaient, il serait intéressant de noter que l'on obtient ce passage au bout d'un temps variable, suivant les souches, mais toujours au moment où le microbe perd sa virulence. Cela pourrait constituer un argument aux auteurs qui ont trouvé dans l'urètre normal des streptobacilles semblables au Ducrey comme de Assis (2) ou qui admettent même le saprophytisme possible du germe. Il est vrai que Reenstierna étudiant des souches brésiliennes, suédoises, tunisiennes, concluait à l'unicité du germe. La notion du streptobacille identique au germe habituel est bien établie dans les chancres phagédéniques.

Pour le travail que nous avons entrepris, on est justement arrêté par cette question des milieux de culture.

Les milieux sanglants ne sont pas assez limpides. Les milieux au sérum donnent une culture trop maigre.

Nous n'avons pu obtenir de bouillon à l'œuf qui soit parfaitement limpide : il reste toujours une opalescence qui gêne la lecture.

Les milieux à l'ascite présentent des inconvénients au point de vue de la bactériophagie : On sait tout d'abord l'irrégularité des cultures obtenues avec des échantillons différents de ce produit. Enfin, dans un autre travail que nous avons entrepris, sous la direction de M. Peyre, nous avons eu l'impression qu'il était illogique de se servir pour des réactions biologiques d'un liquide pathologique donc essentiellement variable non seulement dans sa teneur physicochimique, mais dans ses propriétés biologiques propres.

Nous espérons obtenir le passage sur les milieux usuels, ou, tout au moins sur le bouillon glycérimé de Nicolau et Banciu qui constitue un milieu excellent pour la bactériophagie. Mais, jusqu'à présent, nous n'y sommes pas arrivé.

CHAPITRE II

ESSAIS CLINIQUES DE BACTÉRIOPHAGIE NON SPÉCIFIQUE DANS LA CHANCRELLE

Parallèlement à cette étude des procédés de culture du bacille de Ducrey en vue de l'adaptation d'un principe lytique, nous avons entrepris des recherches sur la bactériophagie non spécifique de la chancrelle. Ces recherches ont été effectuées dans le service de M. le Pr Gougerot d'une part, et pour l'autre, au Laboratoire de M. Peyre à la Faculté.

Nous tenons ici à remercier tout spécialement M. Pitres, dont la profonde expérience bactériologique et les conseils bienveillants nous ont été spécialement utiles.

Nous nous sommes adressé à des stocks bactériophages, préparés dans le Laboratoire de M. d'Hérelles ; nous nous sommes servi d'un mélange de souches nombreuses, lysant différentes races de streptocoques, de staphylocoques, de colibacilles, l'Eberth et les para-

Eberth, le bacille de Shiga, le pneumobacille, le pyocyanique, le proteus, etc... en un mot de toutes les races du virus tylique, que l'on trouve actuellement couramment dans les laboratoires.

Nous avons traité, et cela en dehors de toute autre thérapeutique des bubons et des chancres. Le *modus faciendi* a été simple.

Pour les bubons, après désinfection de la peau à la teinture d'iode, on ponctionne à distance en dehors du point déclive, selon la technique couramment adoptée pour les suppurations froides, avec une grosse aiguille ou un petit trocart. On évacuait le pus, et l'on injectait une quantité équivalente de notre mélange de souches tyliques. Cependant, nous n'avons jamais dépassé la dose de 6 cm³ par injection.

Pour les chancres, après détersion à la compresse et à l'eau bouillie, on se bornait à faire une application de bactériophage sur une compresse que l'on laissait à demeure. Nous prions nos malades d'uriner le moins souvent possible ; il nous a été possible de les éduquer à n'uriner que trois fois par jour au moment des pansements. Nous remettions en effet à nos sujets des ampoules de notre mélange, en les priant de renouveler leur compresse trois fois par jour. Les malades, tous travailleurs manuels, continuaient leur travail, nous nous bornions à les voir environ tous les trois jours.

Quand nous avons commencé cette thérapeutique, nous ne l'avons pas fait dans le seul but d'agir sur les germes associés. Sans doute, même dans les bubons fermés, est-il assez fréquent de voir d'autres germes à

côté du bacille de Ducrey. Janselme, Jausion et Diot (31) ont ainsi trouvé le staphylocoque doré, le pyocyanique, l'entérocoque. Durand, sur les 19 bubons fermés qu'il a examinés (16), a trouvé une fois le staphylocoque. Mais ces germes semblent, classiquement, avoir un rôle secondaire, de même, il est classique d'admettre que la riche flore microbienne des chancres (en dehors du phagédénisme) ne joue aucun rôle morbide. S'il était encore bescin de démontrer ce dernier point, les remarquables expériences relatées par Hababou Sala dans sa thèse, auraient à notre sens tranché la difficulté. Nous étions frappé cependant des résultats assez favorables qu'auraient obtenus avec des filtrats vaccins non spécifiques Janselme, Jausion et Diot (31), dans les bubons, Jausion et Diot (30) dans les chancres mous.

Nous espérons surtout obtenir un début d'adaptation *in vivo* du bactériophage. C'est pour cela que nous nous adressions au plus grand nombre possible de souches de virus lytique. Nous pouvions espérer, car c'est là un fait banal que connaissent bien tous ceux qui se sont occupés de bactériophagie, que l'une de ces souches pourrait peut-être se montrer plus active que les autres et s'adapter, au moins partiellement, au streptobacille.

De là l'introduction dans notre mélange de certains virus qui paraissent du point de vue bactériologique les plus éloignés du bacille de Ducrey. En effet, c'est là un fait d'expérience banale que l'on ne peut pas préjuger des réactions d'un germe vis-à-vis d'un virus lytique, par ses autres caractères bactériologiques. Nous

voulons dire que la similitude des propriétés de culture, de coloration, d'agglutinabilité est un fait, la bactériophagie en est un autre. Si l'on en voulait une preuve, on la trouverait dans ces microbes, dits hétérogènes par d'Hérelles, dont la même souche se montre sensible à tel bactériophage et ne se laisse pas lyser par un autre. On la trouvera surtout dans ce fait que les multivalences d'une souche pure de bactériophage ne se font pas toujours dans des séries botaniques voisines. N'ayant rien pour nous guider, nous nous sommes borné à chercher à mettre toutes les chances de notre côté en collectionnant le plus grand nombre possible de virus lytiques quelque illogiques que puissent sembler certains choix.

De fait, à notre grande surprise, nous avons eu l'impression clinique que les races adaptées aux germes intestinaux semblaient se montrer plus actives que les bactériophages, anti-streptocoques et antistaphylocoques.

Quand nous avons commencé nos recherches, nous avions l'intention de reprendre par ponction le pus, après inoculation de bactériophage ; nous aurions alors, avec cette souche, ayant subi au moins un début d'adaptation, tenté de compléter *in vitro* cette adaptation au streptobacille. Nous avons dit déjà pour quelle raison nous n'avons pu faire cette partie de notre travail jusqu'à présent. Par la suite, nos premiers résultats cliniques nous ont encouragé à persévérer dans la voie que nous ouvrons.

Nous ferons remarquer qu'à notre sens, c'est la seule

manière de se procurer ainsi une souche de bactériophage valable pour le bacille de Ducrey. Jusqu'à présent, la plupart des agents lytiques dont nous disposons ont été trouvés chez des convalescents, dans l'intestin ou les urines. Tout ce que nous savons de la biologie de la chancrelle tend à nous faire croire qu'il est vain d'espérer des résultats dans cette voie.

D'autre part, même si l'on pense que dans la guérison de la chancrelle il intervient un bactériophage (et nous n'avons aucun argument ni pour ni contre cette hypothèse), ce virus lytique doit disparaître très rapidement des téguments.

Le fait que la chancrelle est indéfiniment réinoculable, plaide en ce sens. On ne conçoit pas en effet que s'il restait dans les téguments un bactériophage capable de lyser le bacille de Ducrey, la lésion puisse récidiver. Cet argument du reste n'implique pas que le bactériophage ne joue aucun rôle dans la guérison. Par exemple, Hauduroy a bien montré la rapidité de la disparition du bactériophage anti-Eberth à la guérison.

Il en a donné la raison, montrant que ce virus est hautement spécifique, ne s'adapte pas, ou mal, au colibacille. Il disparaît donc en même temps que ce qui constitue son unique milieu de culture.

Admettant donc la difficulté de mettre en évidence un bactériophage chez un convalescent, connaissant la difficulté que l'on éprouve *in vitro* à donner une valence nouvelle au bactériophage, nous pensons que nous nous sommes servi du seul moyen logique. Dans ces recherches, entièrement nouvelles dans le cas qui

nous occupe, et qui sont basées seulement sur des hypothèses, notre expérience servira au moins à quelque chose ; le moins que l'on puisse dire de l'introduction du bactériophage dans les bubons, que nous avons tenté avec tant de timidité, c'est qu'elle n'est pas dangereuse. En conscience, des tentatives nouvelles peuvent être faites dans ce sens. Bien mieux, et presque à notre grande surprise, nous avons obtenu de véritables succès thérapeutiques.

Voici d'ailleurs le résumé de nos observations :

OBSERVATIONS

Obs. I. — Le n° 101-489, consulte le 1^{er} novembre 1929 à la clinique de l'hôpital pour un bubon de l'aîne gauche, apparu aux environs du 13 octobre. Il ne se rappelle pas avoir présenté une écorchure à la verge. A l'examen on trouve un bubon du volume d'un œuf de poule, la peau est rouge vif, amincie au centre, infiltrée au pourtour. Cette tuméfaction douloureuse au toucher est nettement fluctuante au centre. On ne trouve pas de porte d'entrée en évolution actuelle, ni de cicatrice de chancre mou.

Mais la ponction pratiquée le 14 novembre donne un pus filant, où l'on a pu trouver des bacilles de Ducrey. L'intradermoréaction au Dmelcos pratiquée le 22 novembre, est fortement positive. On a eu en effet une grosse zone infiltrée rouge de 5 cm. sur 2. Le malade est soigné actuellement pour une syphilis contractée en 1923. La réaction de Bordet-Wassermann pratiquée le 14 novembre, est H8.

TRAITEMENT : Le 14 novembre, on retire par ponction 6 cm³ de pus environ, que l'on remplace par 6 cm³ de notre mélange de bactériophage. Le lendemain 15 no-

vembre, on note un affaissement de la tuméfaction, qui perd son allure inflammatoire. Cette amélioration s'accroît les jours suivants ; le 19 novembre, la tumeur a complètement disparu. Le malade sort du service le 30 novembre.

EN RÉSUMÉ :

Malade atteint d'un gros bubon, près de se fistuliser, datant d'un mois, recherche du bacille de Ducrey, et intradermoréaction positive, disparition de la tumeur en 5 jours, après une injection, l'amélioration étant notée dès le lendemain de l'injection.

Obs. II. — Le n° 101-618 entre à la clinique de l'hôpital St-Louis, le 13 décembre 1929, pour un bubon à l'aine droite. Il présente une érosion superficielle de la face postérieure de la racine de la verge, couverte d'un enduit diphtéroïde, le bubon est volumineux, indolore, nettement fluctuant au centre, il est apparu aux environs du 22 novembre.

La recherche du bacille de Ducrey dans le pus du chancre est positive. On ne trouve pas de tréponème à l'ultra-microscope, et la réaction de B. W. pratiquée le 16 décembre donne une hémolyse totale (H. 8).

Traitement. — Le 14 décembre, on injecte après évacuation du pus 6 cm³ du mélange de bactériophage. Le lendemain, on ne constate aucune amélioration. C'est le surlendemain 16 décembre que l'on note une amélioration. La tuméfaction s'est considérablement affaissée, et le malade sort complètement guéri le 21 décembre.

EN RÉSUMÉ :

Malade atteint d'un bubon fluctuant datant de 3 semaines, et d'un chancre, recherche du bacille de Ducrey positive ; guérison en 7 jours après une seule injection, l'amélioration n'ayant commencé que le surlendemain du début du traitement.

Obs. III. — Le malade 101-803 *bis* consulte le 18 décembre à la clinique de l'hôpital Saint-Louis, pour un bubon inguinal droit. C'est un bubon du volume d'un petit œuf de poule, fluctuant au centre, le malade présente une ulcération chancrelleuse du frein. Le bubon est apparu le 14 décembre, et ce serait seulement le 16 que le malade s'est aperçu de la présence du chancre.

On trouve du bacille de Ducrey sur le chancre, l'examen à l'ultra-microscope est négatif. On a une hémolyse totale (H. 8) dans les réactions de Bordet Wassermann pratiquées le 23, le 26 et le 30 décembre.

Traitement. — Le 21 décembre, on ponctionne le bubon, et après évacuation du pus, on injecte 6 cm³ de bactériophage. Le lendemain 22 décembre, le sujet présente une grosse réaction locale : le bubon est devenu plus gros et plus inflammatoire. Le 23 décembre, nous pratiquons une nouvelle injection à la même dose. Le 24 décembre, le bubon est affaissé ; nous renouvelons cependant notre opération, injection de 6 cm³ de bactériophages multivalents. Le 25 décembre, le bubon a presque entièrement disparu, et le sujet sort guéri le 3 janvier,

RÉSUMÉ :

Malade atteint d'un chancre à bacilles de Ducrey et d'un bubon datant de 7 jours, au début du traitement, la guérison est obtenue en 13 jours, après 3 injections. Après la première injection, on note une grosse réaction locale ; mais dès la deuxième injection, la tumeur tend à diminuer.

Obs. IV. — Le n° 101-824 consulte le 21 décembre 1929 à la Clinique de l'hôpital Saint-Louis pour une ulcération du frein. Il présente une adénite bilatérale. A gauche, on note la présence de 2 ganglions isolés, durs, indolores. A droite l'adénopathie est nettement inflammatoire, la peau est infiltrée et la pression douloureuse. Cette adénopathie date des environs du 10 décembre.

Le malade présente en plus un chancre du frein, qui persiste depuis le 7. A cette date, le malade avait eu 3 chancres dont deux sont guéris.

On trouve le bacille de Ducrey sur la lésion ulcéreuse.

La recherche du tréponème à l'ultramicroscope est négative, mais le Bordet Wassermann montre le 22 décembre, une absence complète d'hémolyse (H. 0). On traite le malade au novarsénobenzol à partir du 26 décembre ; il aura reçu le 30 décembre 0,90 de novar en 3 injections.

Traitement du bubon. — Le 23 décembre on retire 4 cm³ de pus que l'on remplace par 4 cm³ de bactériophage, le lendemain 24, le bubon présente une réaction d'aspect très inflammatoire. Le 25, nous renouvelons

l'opération et le 26, la réaction locale est très nette. Le 28 décembre, nous nous bornons à vider le pus, environ 4 cm³ sans rien injecter. Le lendemain, l'amélioration est considérable, l'allure inflammatoire a disparu et le bubon s'est affaissé.

Le 1^{er} janvier, il est considéré comme guéri, on continue, naturellement, le traitement antisypilitique.

EN RÉSUMÉ :

Malade atteint d'une adénopathie mixte par infection simultanée par le tréponème pâle et le streptobacille, traitement parallèle au novarsénobenzol et au bactériophage sur un bubon datant de 13 jours au début du traitement ; guérison en 9 jours, après 2 injections et une ponction évacuatrice, la réaction locale ayant été nette après chacune des injections.

Obs. V. — Ver..., vient consulter le 31 janvier 1930 pour une ulcération du frein dont il s'est aperçu le 28 janvier 1930.

C'est un chancre mou typique, siégeant au frein, débordant sur le sillon balano-préputial, un peu plus petit qu'une pièce de 0,50. Le pus contient des bacilles de Ducrey, l'ultramicroscope ne met pas de tréponèmes en évidence. Le Bordet-Wassermann pratiqué le 21 février montre une hémolyse totale (H. 8).

Traitement. — A partir du 31 janvier 1930, le malade se fait 3 pansements par jour avec du bactériophage, il est vu tous les 3 jours dans le laboratoire d'Hématologie de la Faculté (M. Peyre).

Le 3 février, la suppuration est presque tarie, on ne trouve pas de bacilles de Ducrey à l'examen sur lame, le fond est complètement détergé, bourgeonnant bien ; la cicatrisation des bords commence.

Le 21 février, le chancre est totalement cicatrisé, il reste dans l'aîne gauche un ganglion légèrement tuméfié et un peu sensible à la pression.

Le 28 février, le malade que nous avons convoqué pour lui donner la réponse du B. W. se plaint d'un écoulement urétral. Il s'agit d'une très petite goutte obtenue par expression. La miction n'est pas douloureuse. Nous pensons qu'un malade moins soigneux ne se serait pas aperçu de la suppuration.

A l'examen direct, comme par culture (sur gélose ascite) on trouve en grand nombre toute la flore microbienne habituelle du méat, pseudodiphthériques, sarcines, bâtonnets courts, gram et rares bâtonnets gram. Toutes ces espèces microbiennes en nombre considérable dans le pus. Il n'y a ni bacille de Ducrey, ni gonocoque. Une épreuve de la bière semble plutôt diminuer l'écoulement, sans modifier la flore microbienne. On conseille, du 8 au 24 mars, des instillations intra-uréthrales d'oxycyanure de mercure sans résultats. Le 24 mars, apparaît une poussée d'herpès génital ; on suspend tout traitement et le 10 avril l'écoulement est disparu.

EN RÉSUMÉ :

Malade atteint d'un chancre mou de la grandeur d'une pièce de 0,50, détergé en 6 jours, cicatrisé en

21 jours, apparition d'une uréthrite à microbes banaux, disparaissant par l'abstention thérapeutique.

Obs. VI. — L'Hu..., qui vient consulter le 24 février pour des ulcérations de la verge datant de 6 jours.

Il présente sur le gland, à 11 heures, un petit chancre lenticulaire, mais très creusé dans le sillon balano-préputial, face à cette ulcération, un chancre mou de 4 mm. sur 2 mm. A droite du filet, deux chancres ayant chacune 5 mm. sur 3 mm. La recherche du bacille de Ducrey est positive, on ne trouve pas de tréponème. Le B. W. pratiqué le 20 mars est H. 8.

Traitement. — Le 24 février, on commence le traitement habituel.

Le 28 février, les ulcérations sont détergées, le fond est propre et bourgeonne. La cicatrisation semble commencer pour les chancres du sillon balano-préputial, à droite.

Le 10 mars, on note l'arrêt de la cicatrisation, les ulcères ont pris le type de l'ulcus elevatum. Ils secrètent par pression une abondante sérosité claire. Ensemencée sur bouillon ordinaire, elle ne donne pas de culture. Les examens sur lame ne montrent pas de germes. Seul le chancre du gland continue à suppurer. Il tend à se recouvrir d'une croûte se reproduisant rapidement et sous laquelle le pus s'amasse. Nous montrons le malade à M. le P^r Gougerot, qui nous engage à persévérer dans notre traitement.

Le 15 mars, nous revoyons le malade qui a cessé tout

traitement depuis 5 jours. Tout le terrain gagné est perdu. La suppuration est très abondante, le bourgeonnement du fond est abrasé, les bords décollés. Aspect typique du chancre au début. Pansement du bactériophage adapté aux microbes intestinaux.

Le 16 mars amélioration notable.

Le 20 mars cicatrisation des chancres.

Nous n'avons pas revu le malade pour des examens ultérieurs.

EN RÉSUMÉ :

Malade traité pour une couronne de chancrelle durant de 6 jours. Malgré l'indocilité du malade, la guérison a été obtenue en 24 jours, se décomposant ainsi : les chancres sont détergés en 4 jours, évolution vers le type de l'ulcus molle elevatum, arrêt de toute thérapeutique pendant 5 jours, reprise de la suppuration, guérison en 5 jours.

Obs. VII. — Nous donnons ici cette observation, bien que le malade soit encore en traitement, pour donner un aperçu complet de notre travail, et que nous pensons tirer d'intéressantes déductions de l'étude de ce cas.

Schw..., vient consulter pour des ulcérations remontant à 2 jours.

Le 28 janvier 1929, le malade présente des ulcérations du méat, portant symétriquement sur chaque lèvre, avec une très abondante suppuration. Sur le frein, une chancrelle de 5 mm. sur 4 mm. Sur le repli balano-prépu-

tial gauche, 3 petites ulcérations lenticulaires. On trouve du bacille de Ducrey à l'examen direct, sans pouvoir obtenir de culture (sur milieu à l'œuf) l'ultra-microscope ne montre pas de spirochètes, le Bordet Wassermann pratiqué le 24 février montre une hémolyse totale H 8.

Frappé par l'abondante suppuration du méat et malgré l'absence de gonocoque, à des examens directs répétés, et par culture on met le malade à l'épreuve de la bière, qui ne modifie pas la flore de son écoulement.

Traitement. — Le malade est mis au traitement habituel, dès le 28 janvier.

Le 30 janvier, on note que, en dehors du méat qui continue à suppurer très abondamment, les chancres sont moins bourbillonneux, ils saignent lorsqu'on décolle les compresses. L'examen sur lame de l'écoulement du méat ne met en évidence aucun microbe, ainsi qu'au chancre du filet — dans le sillon balanopréputial, on trouve quelques bâtonnets suspects, mais qui sont isolés et ont paru plus gros que des bacilles de Ducrey, l'ensemencement sur gélose du sang du pus du méat, du filet du sillon balanopréputial, ne donne pas de culture de bacilles de Ducrey.

Cette certaine amélioration ne persiste pas. A partir du 6 février, il apparaît de l'œdème, et il faut le déplisser pour voir les chancres du sillon balanopréputial. Ceux-ci augmentent considérablement, confluent — l'œdème s'affirme et aboutit le 24-2 à un phimosis total.

Le 10 mars, l'œdème a un peu diminué. On peut, en

soulevant le prépuce, entrevoir deux chancres à gauche du filet; gros chancre 2 cm. 1 cm. au bord libre du prépuce. Pansements au bactériophage à valence anti-microbes intestinaux. Le 20 mars, les 2 chancres visibles sont guéris, le chancre du bord libre diminué; il persiste un chancre au filet, que l'on commence à entrevoir. Suppuration très abondante du méat boursoufflé.

Le 26 mars, cicatrisation du chancre du bord libre. Le 8 avril, on peut réduire le phimosis. Les chancres sont cicatrisés, mais il persiste une suppuration du méat peu abondante. La culture (gélose au sang) y montre des germes extrêmement nombreux et surtout un petit bacille gram positif prenant inégalement le colorant surtout aux extrémités et qui, sur culture de 48 heures a un aspect en massue avec coloration inégale, caractéristique; nous avons rencontré souvent ce germe comme saprophyte du méat et du prépuce. Nous laissons le malade au repos.

Le 10 mai: Le suintement uréthral persiste, nous conseillons des injections intra uréthrales d'oxycyanure de mercure.

EN RÉSUMÉ :

Malade atteint de 6 chancres, amélioration nette au début du traitement, constitution d'un phimosis serré rendant très aléatoires les pansements locaux, diminution progressive de l'œdème, cicatrisation des chancres en 66 jours — persistance d'une très légère uréthrite, où l'on trouve seulement, mais en très grande abondance des microbes banaux.

*
* *

En nous servant d'un mélange différent, nous avons eu des insuccès dans des bubons. Mettant à part ces cas, nous résumerons ainsi nos travaux.

Pour nos 4 observations de bubons, la guérison a été obtenue en 3 jours, 7 jours, 13 jours, 9 jours, en faisant la moyenne de nos cas, nous trouvons donc un peu plus de 8 jours.

Il est remarquable de noter que c'est sur les bubons qui paraissent les plus sérieux, que nous avons eu les meilleurs résultats. Dans notre observation I, la peau était amincie, et le bubon semblait près de se chancrelliser. C'est dans ce cas que nous avons eu le plus beau succès : guérison en 5 jours.

Nous n'avons jamais eu de réactions générales. Dans deux de nos cas, observations III et IV, on a eu une réaction locale, elle a consisté en une exagération des phénomènes inflammatoires, la région est plus empâtée, un peu plus douloureuse; cela s'est produit deux fois dans l'observation III à chacune des injections, et une nouvelle inoculation de bactériophage multivalent, a eu raison du bubon. Dans l'observation IV, nous avons eu également 2 réactions locales. On s'est borné à faire une ponction évacuatrice et la guérison est survenue. Ces poussées réactionnelles ont manqué totalement dans notre observation I où l'amélioration était manifeste dès le lendemain, et dans l'obs. II où l'affaissement de la tumeur s'est produit le surlendemain.

Ces poussées, au cours de la bactériophago-thérapie

sont du reste bien connues. On ne peut s'empêcher de les rapprocher de ce que l'on voit *in vitro*. On sait en effet que lorsqu'on se sert d'un bactériophage, de virulence moyenne vis-à-vis des cultures d'un microbe, on se trouve en présence d'alternatives de poussées, de pululation de microbes et de lyse. Celle-ci du reste finit par l'emporter sur celle-là. En clinique on observe fréquemment au début du traitement une poussée de la suppuration avant l'amélioration que donne la thérapeutique.

Enfin le nombre des injections a été de 1 dans nos observations I et II, de 3 dans l'obs. III, de 2 inoculations et d'une ponction évacuatrice dans l'observ. IV.

Il est curieux de remarquer que ces trois faits sont liés entre eux dans nos observations, et de noter leur parallélisme avec l'ancienneté des lésions : le 1^{er} bubon datait d'un mois, guérison en 5 jours par une inoculation sans réaction, la deuxième datait de 3 semaines, guérison en 7 jours par une inoculation sans réaction. Le quatrième datait de 13 jours, guérison en 9 jours, 2 inoculations, 2 réactions locales. Le troisième, notre plus mauvais cas, datait de 4 jours ; 3 inoculations, avec 2 réactions, ont été nécessaires pour amener la guérison en 13 jours seulement.

Il y a là un fait qui est sûrement lié, pensons-nous, à l'état de virulence du streptobacille, soit que les lésions que nous avons eu à traiter dans les cas III et IV soient dues à un virus plus actif, soit peut-être que le streptobacille tend à perdre rapidement sa virulence en dehors de la couche malpighienne.

Enfin nous avons toujours évité la fistulisation, soit

du point menacé (obs. I) soit à nos orifices de ponction.

D'autre part, nous avons eu à traiter un bubon qui s'est révélé par la suite, comme la clinique permettait de le supposer, lié à une infection mixte; la durée de l'assèchement de la cavité suppurante n'a pas été modifiée : 9 jours qui est le chiffre moyen de nos observations. Nous avons pu faire en même temps un traitement au novarsénobenzol. Les deux thérapeutiques n'ont pas semblé se contrarier. Enfin, le bactériophage a semblé dans notre cas faire rapidement la part de ce qui, dans l'adénopathie, revenait au streptobacille et au spirochète. Nous n'avons malheureusement pas d'observations de chancres mixtes traités par le virus lytique. Nous avons pourtant l'impression que dans ces cas, une telle thérapeutique peut rendre des services. Il est évident que nous ne prétendons pas traiter la syphilis par le bactériophage, mais nous avons été extrêmement frappés de la rapidité avec laquelle les chancres traités par nous se détergent. En 6 jours (obs. V), en 4 (obs. VI), en 2 jours (obs. VII).

Nous nous souvenons d'avoir été impressionné dans notre observation VI de l'aspect en gouttes de rosée que secrète la chancrelle, et d'avoir recommencé à plusieurs reprises des examens à l'ultra-microscope, tant nous étions convaincu que cette sérosité contenait des spirochètes. Nous voyons dans ce rapide nettoyage des lésions, une circonstance très favorable pour faire précocement des examens corrects à l'ultra-microscope.

Nous pensons en effet que s'il est actuellement difficile de mettre en évidence le tréponème dans les chan-

ères mous, cela tient au début à ce que le champ que l'on examine est encombré par les débris plus ou moins sphacéliques, dont il est très difficile de se débarrasser, même après avoir détergé soigneusement l'ulcus à la compresse. Plus tard, les pansements chimiothérapiques modifient l'aspect de la lésion et sa flore microbienne.

Contrastant avec nos succès assez rapides, pour les bubons, la série de nos malades atteints de chancres mous a donné des résultats beaucoup plus lents. Faut-il pour cela incriminer l'insuffisance de la méthode? Nous ferons remarquer cependant que nos sujets n'ont pas été suivis d'aussi près que certains malades d'étude.

Nous les examinions nous-même que tous les 3 jours c'est-à-dire que nous faisions nous-même leurs pansements, une fois sur dix. Et cela, pendant toute l'évolution de leur affection sauf les deux ou trois premiers jours, où nous montrions quotidiennement à nos malades à se soigner.

Nous ne croyons pas paradoxal d'émettre ces arguments. Nous pensons qu'il est humain que l'auteur d'une technique mette à la fois plus de minutie, et aussi ait des succès plus rapides que l'on en a dans son application en série. Nous pouvons dire que nous avons soigné nos malades comme peuvent faire tous les praticiens, mêmes les plus modestement outillés. Il est possible que si nous avions pu faire venir nos sujets plus souvent, leur maladie eut été abrégée.

Nous ne l'avons pas pu, car une telle contrainte était impossible à des malades qui continuaient à travailler. Il nous semble capital de ne pas condamner au repos un

malade atteint d'une affection aussi bénigne, lorsqu'elle n'est pas compliquée, que la chancrelle. Or, il n'est pas douteux que le repos est un des grands remèdes du chancre mou. Continuer ses occupations, est certainement un facteur de complication et de durée. S'il en fallait donner encore des preuves, nous citerions ces observations de Jansion et Diot (30) se servant de fil-trats vaccins non spécifiques, ils obtiennent deux fois la guérison en dix jours chez des sujets hospitalisés. Se servant de la même méthode, mais l'appliquant à des malades de consultation, avec leur négligence, leur manque de soins, les fatigues qui aggravent leurs lésions, c'est-à-dire, justement les circonstances où nous avons traité nos chancrelleux, ils n'obtiennent la guérison qu'en 30 et 35 jours.

Enfin il faut reconnaître que la méthode des pansements locaux se heurte à une difficulté qui est du reste identique, quel que soit le produit employé. C'est la difficulté parfois, de mettre *in situ*, et le plus souvent de maintenir le pansement en bonne place. De plus, il ne faut pas dissimuler que les compresses imbibées de bactériophage se dessèchent rapidement. Les circonstances sont donc très différentes dans le chancre et dans le bubon, où, le bactériophage est et reste sûrement à pied-d'œuvre.

Nous voudrions insister sur la difficulté qu'il y a à panser certains malades. Nous voulons faire allusion à l'observation VII que nous considérons comme un échec. Nous rappellerons que d'emblée, il y avait des chancres du méat pour lesquels tout pansement était illusoire. Nous avons

lenté d'injecter dans la fosse naviculaire quelques gouttes de bactériophage, mais elles étaient évacuées aussitôt... Alors que nous obtenions une très rapide diminution de la suppuration des autres chancres, nous ne l'avons pas influencé au méat. L'écoulement est demeuré considérable, tendant constamment à réensemencer les ulcérations existantes. D'autre part l'œdème est apparu précocement, cachant les chancres dans ses plis. Nous n'avons pu empêcher la constitution d'un phimosis assez serré. Il nous a répugné de le débrider comme on le fait classiquement. Mais nous nous sommes évidemment condamné à faire un traitement complètement à l'aveuglette enfonçant tant bien que mal une petite mèche imbibée de bactériographe entre gland et prépuce.

Il ne nous paraît pas douteux que de telles conditions constituent de véritables contre-indications à l'emploi du bactériophage, comme de tout traitement local, tant au moins que nous n'aurons pas un virus extrêmement adapté, et doué d'une activité extrême.

Nous avons cependant continué à traiter ainsi notre malade, par le fait que l'état ne s'aggravait pas. En particulier il n'y avait aucune adénopathie, car, et nous voulons insister sur ce point, nous n'avons jamais eu de complications. Pour les bubons, la réaction locale que nous avons signalée n'a jamais été inquiétante, et il ne s'est pas produit de fistulisation. Pour les chancres, si l'on excepte notre observation VII où d'emblée les circonstances étaient mauvaises, la lecture de nos observations est typique, très rapidement, le chancre se

déterge, la suppuration devient minime, puis très lentement, la cicatrisation se fait avec des arrêts des reprises, dans certains cas. On voit de nouveau un des bords de l'ulcération se décoller, puis la cicatrisation reprend (Nous reparlerons plus loin de ces alternatives d'amélioration et de régression que nous avons observées). Mais toujours la ligne générale se fait vers la guérison.

Une seule fois, on assiste à une véritable récidence *in situ* (Obs. VI). C'est là l'exception qui confirme la règle. Notre malade avait interrompu tout traitement pendant 5 jours. Nous n'avons jamais eu de bubons chez nos chancrelleux traités. La modeste réaction ganglionnaire de notre observation V est le seul signe d'extension que nous ayons observé. Sauf peut-être sous le phimosis de l'observation VII, et nous nous sommes étendu assez sur la valeur de cette observation, jamais nous n'avons eu de nouveaux chancres. Bien mieux, on sait la facilité avec laquelle toute ulcération se chancrelise chez ces sujets. Nous nous souvenons d'avoir fait une petite ulcération par une maladroite prise de pus à la pipette chez un de nos malades. Bien qu'en pleine zone baignée de pus, sous un pansement humide, cette petite plaie pansée au bactériophage ne s'est pas chancrellisée.

Le fait semble en rapport avec la rapide disparition des germes dans le pus, nos observations relatent la disparition rapide du bacille de Ducrey dans les lames examinées. Nous n'avons fait qu'une seule tentative de culture de streptobacille, au cours du traitement, elle a été négative.

Enfin, nous n'avons jamais eu de réaction générale. Il est du reste évident, qu'ainsi appliquée cette thérapeutique ne devait pas donner de choc. Nous n'y insistons donc pas, comme pour un hasard heureux, mais comme pour un avantage indéniable de la méthode.

CHAPITRE III

LES AUTRES PROCÉDÉS BIOLOGIQUES DE TRAITEMENT DE LA CHANCRELLE

Nous avons pensé que nos résultats n'étaient intéressants que comparés à ceux que donnent les autres techniques.

Or, en mettant à part les procédés chimiothérapiques qui ne semblent pas avoir donné de résultats décisifs, nous nous sommes trouvé en présence d'une quantité considérable de travaux. Il y a en effet dans ce sens, un nombre prodigieux de tentatives, dans tous les ordres de la biologie, depuis surtout les dix dernières années. Nous avons estimé que c'était dépasser le cadre de cette étude de réunir une bibliographie absolument complète de toutes les communications françaises et étrangères. Du reste, un certain nombre de ces travaux, basés sur un petit nombre de cas, non vérifiés par la suite, ont perdu un peu de leur premier intérêt. Nous

avons donc dû nous résigner à choisir les publications qui nous ont paru les plus saillantes.

Une seconde difficulté nous attendait quand il s'est agi de classer logiquement ce nombre encore important de recherches. Nous avons dû renoncer à nous baser sur le mode d'action des thérapeutiques que nous étudions. Pour beaucoup d'entre elles, il a été fort discuté, et l'opinion ne s'est pas encore établie fermement à leur sujet. D'autre part, la pénétrante étude de Teissier, Reilly et Rivalier (50) nous montre bien les obscurités qui restent encore dans le mécanisme d'action de nos thérapeutiques. Il ne nous semble pas exagéré de prétendre que par les produits les plus différents, nous pouvons, parfois, dans certains cas, obtenir la guérison par le même processus.

Nous avons donc classé les travaux dont nous parlons maintenant suivant les produits que les médecins ont utilisés.

1° Médications sérothérapiques

Les travaux de Reenstierna ont abouti à la fabrication d'un sérum spécifique, il en expose ainsi la technique (44) ; il injecte une émulsion de streptobacille dans l'eau physiologique dans les veines du bœuf, à doses croissantes, tous les 2 ou 3 jours. Dès que l'on arrive à des doses fortes, l'animal commence à maigrir. Il meurt parfois le lendemain de l'injection. L'immunité est obtenue au bout de 6 semaines. On prélève le sérum 9 jours après la dernière injection ; il présente

alors une réaction de déviation du complément positive à l'émulsion des bacilles.

Ainsi préparé, ce sérum ne donnait que des améliorations passagères. L'auteur, du reste, estimant que la pyrétothérapie augmentait les effets spécifiques de tous les sérums, y adjoint des corps de bacilles d'Eberth morts. Il obtient ainsi un choc à 39°-41°. Sur 155 bubons ainsi traités, Reenstierna n'aurait eu que 8 échecs, et encore, dans ces 8 cas, avait-il été impossible de mettre le bacille de Ducrey en évidence par tous les procédés. La guérison a été obtenue en un peu plus d'une semaine.

Par contre, dans les bubons chancrellisés, le chancre simple, le chancre d'inoculation, le traitement sérothérapique ne suffit pas, il y faut adjoindre le traitement local.

La technique en a plus contre elle, la grosse réaction provoquée, le prix de revient du produit (Lortat-Jacob et Legrain) (33).

Darier a eu des succès par l'injection dans le bubon et sous la peau de *sérum antiméningococcique* (12).

2° Médications par vaccins spécifiques

Nous citerons dans ce chapitre les tentatives de Cruveilhier (11).

Cet auteur injecte du *pus chancrelleux* « dilué dans une assez grande quantité d'eau physiologique » et stérilisé au bain-marie, trente minutes à 57°. Les injections sous-cutanées et surtout intradermiques donnent dans

11 cas sur 12 « des résultats très favorables », dès 48 heures.

Ito (29), semble avoir eu le premier le mérite de réaliser la *vaccinothérapie spécifique*, mais son vaccin intra-musculaire donnait des réactions locales et générales trop considérables, il obtient la guérison des chancres en 7 jours. Stumpke (48) qui s'est servi du vaccin d'Ito ne croit pas pouvoir le recommander pour la pratique.

Le vaccin de Nicolle et Durand marque une date dans l'histoire de la thérapeutique de la chancrelle. Les publications à son sujet ont été innombrables. On peut dire que c'est le traitement le plus couramment adopté dans les services.

Dans sa remarquable publication dans les Archives de l'Institut Pasteur de Tunis (40) les auteurs résument ainsi leurs résultats :

« En prenant la moyenne de cas traités et où le malade a été suivi, nous trouvons :

1° Pour 25 chancres simples, une moyenne de 12 jours, 4 de traitement ;

2° Pour 15 chancres ou infectés ou accompagnés de bubons, une durée moyenne de 16 à 17 jours ».

« Dans 4 cas, une réinfection s'est produite sur des malades, chez lesquels le traitement avait été interrompu trop tôt ». Nous n'insisterons pas sur la technique de cette vaccination qui est maintenant de la pratique de tous.

La streptobacilline de Teissier, Reilly et Rivalier (49) a donné de bons résultats à ces auteurs. C'est le produit

de broyage de corps de streptobacilles, débarrassé de ses nucléoprotéines, et dilué de manière à renfermer 1 gramme d'albumine par litre. Elle réalise un choc sûr les malades atteints de chancrelle, et chez ces malades seuls, que l'on peut répéter jusqu'à obtenir la désensibilisation du sujet, ce qui ne veut pas dire l'immunité.

3^e Vaccins non spécifiques

De longue date, on a tenté la vaccinothérapie de la chancrelle. Dès 1912, Merbet et Gaterwood avaient fait un vaccin avec des bacilles pseudodiphthériques, dont ils avaient noté la fréquence dans les chancres. Il s'agissait, peut-être du reste du bacillus cutis commune dont Nicolle avait donné la description dans sa thèse. Harold, en 1914, avait repris leurs travaux.

Dans un premier ordre d'idées, nous placerons ici les cas où l'on s'est adressé à la vaccinothérapie générale.

En 1923, avant la vulgarisation du vaccin de Nicolle et Durand, Gougerot et Blum (23) avaient obtenu un succès dans un bubon d'allures phlegmoneuses, fébrile, et survenu un mois après la guérison apparente, en se servant de bouillon de Delbet.

Le T. A. B. a été expérimenté de divers côtés. Nous citerons le travail de Nicolas et Lacassagne (37) qui est intéressant parce qu'il donne une statistique, une comparaison entre les méthodes, et qu'il a été suivi d'une importante discussion. Les auteurs reconnaissent la supériorité de la vaccinothérapie sur leurs premiers travaux, basés sur l'hémothérapie. Mais ils ont fait des

essais comparatifs entre les effets du vaccin spécifique et le T. A. B. injectés dans les veines. Ils ont eu des succès analogues par les deux méthodes ; ils obtiennent la guérison, en 12 jours, des bubons fermés, en injectant des corps microbiens du groupe Eberth, donc, au moins aussi rapide que par le Dmelcos. Quant aux chancres, ils obtiennent une amélioration au début, qui ne se maintiendrait pas par la suite, ces derniers résultats étant superposables à ceux que donne le vaccin streptobacillaire, d'après ces auteurs. Leur conclusion est que ce vaccin agit incontestablement, mais d'une façon non spécifique.

La discussion qui a suivi, porte surtout sur ces conclusions. Cette question de la spécificité du vaccin de Nicolle a du reste été traitée dans toutes les sociétés savantes et dans tous les pays. Nous avons déjà dit que dans cette étude des différents traitements biologiques de la chancrelle, nous ne voulions que savoir les résultats qu'ils donnent pour entrer dans la pathogénie de leur mode d'action, d'ailleurs fort difficile à préciser le plus souvent.

Mais dans cette discussion, nous trouvons l'important avis de Ravaut, qui pense que le propidon donne de bons résultats dans les chancres anciens et les bubons.

Dans un autre ordre d'idées, il nous faut traiter de la méthode si intéressante exposée par Fournier et Longjumeau (19). L'originalité de leur méthode consiste en des injections intraganglionnaires de vaccin polyvalent non spécifique.

Il est composé en parties égales de staphylocoques

cultivé en eau peptonée, de streptocoque et d'entérocoques, cultivés sur eau peptonée, glucosée ou lactosée. Leurs cultures sont vieilles pendant 2 à 3 semaines, et stérilisées à 100° seulement. Après évacuation par ponction du pus s'il y en a, ils injectent dans le ganglion de 3 à 5 cm³ de leur mélange. Ils ont toujours un choc à la suite du traitement, mais extrêmement variable, puisque les variations thermiques oscillent entre 38° et 40° suivant les cas. Le lendemain, ils évacuent le pus par une ponction au bistouri, ou une très petite incision de 1 à 2 centimètres. Ils ont observé plusieurs fois la cicatrisation par première intention. Si la suppuration persistait, les auteurs lavaient la plaie avec leur vaccin. Les résultats sont brillants.

Sur 19 bubons suppurés ainsi traités, ils ont obtenu 17 guérisons en 5 à 10 jours, sur 3 bubons non suppurés, la guérison n'a pas été plus rapide : 6 à 10 jours, mais il n'y a pas eu d'échec.

4° Méthodes basées sur l'emploi de filtrats vaccins

C'est avant tout la méthode d'Hababou Sala (25 et 26).

Cet auteur s'inspire des travaux de Besredka sur les filtrats vaccins et sa conception de l'immunité locale, exposée en de multiples travaux (4).

Il se sert de son milieu liquide B. H. S. à l'œuf, dont nous avons donné la composition. Il ensemece sur ballons, qu'il laisse à l'étuve à 37°.

Tous les 3 jours, il agite le ballon pour obtenir une

homogénéisation de son milieu. Au bout de 15 jours, il filtre tout d'abord sur L 1 ou Laurent stérile, étant donnée la difficulté de filtration, puis sur L 3. Ce filtrat réparti aseptiquement en tube scellé est chauffé au bain-marie, réglé à 60° pendant une heure.

On se sert de ce filtrat en injection dans le bubon, après évacuation du pus, tous les jours on recouvre le bubon de compresses imbibées du liquide, ainsi que les chancres. Enfin on se sert de toile imperméable pour éviter la dessiccation trop rapide.

Les résultats sont remarquables, sans aucune réaction locale, Hababou Sala obtient la guérison des bubons en 4 à 5 jours, pour les chancres du fourreau en 3 à 7 jours, en moyenne 5 jours, l'auteur indique du reste n'avoir pas d'aussi bons résultats dans les chancres du sillon balanopréputial, ce qu'il attribue à la difficulté de maintenir le pansement en bonne place.

Ces résultats ont été confirmés par de Assis et Fraga (3).

Avec la même technique, ils ont obtenu la guérison de chancres simples en 4 à 10 jours, de bubons en 10 à 12 jours ; ils ont enfin traité 3 chancres phagédéniques invétérés, cicatrisés en 27, 25 et 40 jours.

Par contre Lortat-Jacob et Legrain (33) sur 8 cas ont obtenu 4 succès en 7 jours et 4 échecs.

Ces résultats sont plus brillants que ceux obtenus par les filtrats-vaccins des germes associés.

Jausion et Diot (30) ont tenté tout d'abord de faire des pansements aux milieux vaccinés par les microbes isolés du chancre du malade à soigner. La longueur des

opérations bactériologiques pour purifier les cultures, puis vacciner le milieu, leur ont fait renoncer à cette technique. Ils préparent des stocks filtrats des germes les plus souvent rencontrés ; staphylocoques, streptocoques, entérocoques, corynébactérium cutis, colibacilles, cocci polymorphes.

Ils mélangent leurs stocks filtrats d'après l'examen de la flore du chancre à un examen direct. Ils obtiennent des guérisons de chancres étendus en 30 à 35 jours, sur des malades non hospitalisés, 10 jours chez des malades couchés.

Pour les bubons, Jeanselme, Jausion et Diot (31) se servent d'un filtrat analogue, auquel ils adjoignent un filtrat de pus chancereux ; leurs résultats ont été meilleurs quand ils n'ont pas dépassé la proportion de 1/10 de leur filtrat. Sur 6 cas, ils ont obtenu la guérison en moyenne en 14 jours.

Dans la discussion qui a suivi la communication, les auteurs ont reconnu qu'il était plus logique d'associer à leur méthode le filtrat vaccin d'Hababou Sala, qui semble donner des résultats plus beaux, mais pensent que leur technique mérite d'être conservée comme méthode adjuvante.

C'est aussi l'opinion de Fraga (20) qui a obtenu ainsi des succès dans les formes graves de chancres mous, ayant résisté à d'autres agents thérapeutiques et en particulier à l'emploi du milieu vacciné au bacille de Ducrey.

5° Autres médications

Nous ne ferons que citer ici les méthodes basées sur l'emploi de l'autohémothérapie, soit locale (Gomez Martinez (22), soit générale (Nicolas Lacassagne), (Nicolas et Lebœuf (34). Nicolas et Lacassagne (33) ont eux-mêmes reconnu la supériorité de la vaccinothérapie.

De même les thérapeutiques de chocs, par injection de lait bouilli (Bonnet (9), Bonnet et Reboul (10) ne se sont pas imposées.

Mais nous voudrions exposer avec plus de détails l'excellente technique qui a fait le sujet de la thèse récente de Duruy (17) et dont nous avons pu observer par nous-même les bons effets dans le service de M. Sézary. Elle est basée sur l'emploi de la peptone de Witte. L'auteur insiste sur l'importance du choix de la peptone. Il faut se servir d'un produit très pur, peptone de fibrine. Les autres produits lui ont donné des résultats moins bons. Il se sert de deux formes pharmaceutiques : l'une est employée dans les cavités fermées, bubons fistulisés, on formule :

peptone de Witte	0,50
H ² O distillée	5 cm ³

pour une ampoule stérile.

Dans les cavités ouvertes, bubons ouverts, ou chancrellisés, il se sert d'une crème.

peptone de Witte	10
eau distillée	10
lanoline.	20
vaseline.	60

Cette crème ne doit pas être employée à l'intérieur. Dans un cas où on l'avait injectée dans un bubon, il s'est produit une dermite artificielle. La concentration à 10 % est la meilleure, plus active que l'eau peptonée, à 2 %, elle ne produit pas de choc. Une tentative d'injection d'eau peptonée à 20 %, amena un malaise passager, sans obtenir une guérison plus rapide.

On injecte l'eau peptonée en plein bubon après évacuation du pus, s'il est fermé. Sauf en un cas, l'auteur n'a pas évité la fistulisation, mais n'hésite pas à la considérer comme une éventualité plutôt favorable, étant donné la rapidité d'action de la crème peptonée. Sur les bubons ouverts, on se sert de la crème.

Ainsi traités, les bubons fermés sont guéris en 10 à 20 jours, les bubons ouverts en trois à 25 jours ; la guérison étant d'autant plus rapide que la fistulisation est plus ancienne. En analysant de plus près les observations, on note que la plupart des malades avaient subi auparavant et sans succès un traitement au Dmelcos.

Dans ces cas la guérison s'est faite en moyenne dans trois bubons fermés en 11 jours, dans 3 bubons ouverts, en 7 jours. Elle a été obtenue plus lentement chez des malades n'ayant reçu d'injection de vaccin antistreptobacillaire, en moyenne 15 jours dans les bubons fermés, 20 jours dans les bubons ouverts.

Duruy a expérimenté avec des succès analogues cette méthode dans d'autres suppurations, il en fait une technique de thérapeutique générale due à un choc protéique à manifestation locale.

Il insiste sur les avantages ; rapidité d'évolution, d'absence de chancrellisation, absence de choc. On observe une leucopénie allant jusqu'à la diminution de moitié du nombre de leucocytes pendant 2 heures ; mais jamais il n'y a d'élévation thermique, ni d'accident généraux si l'on s'en tient à la technique que nous avons précisée.

Résumé

L'abondance des matières, la nécessité de préciser les techniques et de discuter les résultats nous a entraîné à donner un développement assez grand à cette partie de notre travail. Si nous voulions-nous résumer et ne retenir que les résultats bruts des techniques qui nous ont semblé les meilleures, nous aboutirions au tableau suivant :

Bubons fermés

La guérison en est obtenue par les méthodes suivantes :

Vaccin de Nicolle :

16 jours (Nicolle et Durand) ;

Vaccin Fournier Lonjumeau :

5 à 10 jours (Lortat-Jacob et Legrain) ;

Filtrats vaccins spécifiques :

4 à 5 jours (Hababou Sala) ;

10 à 12 jours (de Assis et Fraga) ;

Protéinothérapie :

10 à 20 jours (Duruy).

Chancres mous

La guérison en a été obtenue par la méthode suivante :

Vaccin de Nicolle :

12 jours (Nicolle et Durand ;)

Filtrats spécifiques :

5 jours pour les chancres du fourreau ▲
(Hababou Sala) ;

4 à 10 jours (de Assis et Fraga) ;

7 jours en 4 cas, 4 échecs (Lortat-Jacob
et Legrain).

Filtrats vaccins non spécifiques :

10 jours, malades couchés ;

30 jours, traitement ambulatoire.

CHAPITRE IV

COMPARAISON DE LA BACTÉRIOPHAGOTHÉRAPIE ET DES AUTRES MÉTHODES

La faveur du public médical s'est portée certainement vers le vaccin de Nicolle et Durand. La rapidité des résultats, la fréquence des guérisons, la si grande autorité de Nicolle, peut-être aussi la simplicité de la technique, expliquent ce succès. La méthode a fait ses preuves, et entre tant de mains qu'il n'est pas possible d'en douter. Nous pensons cependant qu'elle n'a pas mis le point final à l'histoire de la thérapeutique de la chancrelle, et nos recherches ne sont pas les premières publiées depuis l'adoption quasi unanime du vaccin.

Une telle technique a toujours contre elle de donner des chocs ; cela en rend son emploi au moins difficile chez des malades de consultation externe. Ces chocs peuvent être dangereux, Sézary et Benoist (46) ont publié un cas de tuberculose pulmonaire aiguë déclanchée.

au cours d'un traitement d'un chancre mou par le vaccin de Nicolle. Sézary et Worms (47) ont observé chez deux malades des hématuries se produisant dès la première injection de Dmelcos pour l'un, à la deuxième pour l'autre. Il y a donc des contre-indications à cette thérapeutique qui viennent soit du mauvais état général du sujet, soit de ce qu'il ne peut continuer ses occupations.

Il y a aussi des échecs, ou tout au moins des cas où la guérison est plus lente que ne l'avaient observé les premiers expérimentateurs. Lortat-Jacob et Legrain (33) trois ans après la première publication n'annonçaient-ils pas au Congrès de Bruxelles 10 insuccès et une guérison incomplète dans une série de 15 chancres simples. En admettant qu'ils aient eu une série malheureuse, il n'en reste pas moins que tous ont observé des échecs de ce traitement.

En groupant les malades qui refusent une thérapeutique choquante, ceux chez qui elle est contre-indiquée, ceux chez qui elle échoue, et quelle que soit l'excellence générale de la méthode, il nous semble qu'il est intéressant d'avoir d'autres traitements.

Nous savons quelle prudence il faut avoir pour apprécier les résultats d'une série aussi réduite de cas. Nous savons aussi quelle peut être la part d'une série heureuse dans l'emploi de virus lytique non spécifique ; nous y reviendrons plus tard, du reste nous avons eu des échecs qui comptent au passif de la méthode.

Nous observerons cependant que nos résultats en ce qui concerne les bubons sont égaux ou supérieurs à

ceux des autres méthodes, encore nous évitons le choc que donnent la plupart des autres et l'incision des vaccins locaux non spécifiques. Sans doute pour les chancres, nos résultats ont été peu nets. Nous pourrions cependant noter que les succès en 5 jours qu'Habadou Sala indiquent concernent des chancres du fourreau, l'auteur s'étant heurté aux mêmes difficultés que nous, pour maintenir un pansement sur la muqueuse. Nos résultats sont supérieurs à ceux que donnent des filtrats vaccins non spécifiques par traitement ambulatoire.

Notre seule conclusion à ce point de vue veut être que nos essais de bactériophages non spécifique sont encourageants. Pour les bubons au moins, ils ont donné sans choc des résultats égaux et supérieurs à ceux des méthodes préconisées récemment. Nous pouvons en tirer argument pour montrer tout l'espoir que l'on peut fonder sur une bactériophagothérapie spécifique, et l'intérêt qu'il y a à poursuivre les recherches en ce sens.

CHAPITRE V

MODE D'ACTION

Il serait intéressant de pouvoir préciser le mode d'action de notre thérapeutique. Nous avons déjà dit que lorsque nous avons essayé pour la première fois notre traitement, nous espérions pouvoir récupérer la souche bactériophage ainsi éduquée et tenter une adaptation *in vitro*. Nous n'avons pas pu le faire pour les raisons sus-indiquées. Cet échec nous condamne à ne pas pouvoir administrer la preuve biologique du processus thérapeutique.

Nous pensons cependant qu'il s'agit bien là d'une bactériophagie. Sans doute, nous nous sommes servi d'un milieu peptoné, et l'on pourrait nous opposer les intéressantes recherches de Duruy. En réalité, nous constatons que Duruy, qui dans son observation I s'est servi d'une solution à 2 %, analogue à la nôtre, a dû élever sa concentration jusqu'à 10 %. Nous avons pu examiner ses malades dans le service de M. Sézary ; l'évolution

était très différente, les réactions locales que nous avons observées manquent dans ses cas. La fistulisation que nous avons toujours évitée s'est produite chez presque tous ses malades. L'évolution de nos cas nous a semblé plus rapide. Véritablement l'observation nous fait penser que ce n'est pas en tant que peptone qu'a agi notre traitement.

D'autre part les pansements que nous avons faits à nos chancrelleux nous ont donné des résultats importants ; nous y avons déjà fait allusion. Fatalement, nous n'avons pas toujours eu en mains un mélange de bactériophage identique à lui-même ; nos souches étaient du reste groupées suivant qu'elles s'adressaient à des malades du tube digestif, des voies aériennes supérieures ou à des suppurants. Il nous a paru que certaines de ces souches ne donnaient pas les mêmes résultats que d'autres. A notre grande surprise, nous avons eu dans le mélange de souches intestinales le meilleur agent.

Nous espérons qu'un jour nous pourrions isoler et arriver au but de nos recherches, le bactériophage spécifique anti Ducrey.

Les échecs auxquels nous avons fait allusion dans le traitement des bubons se sont produits dans des cas où l'on n'avait pas injecté le mélange de toutes nos souches de bactériophages — c'est ce qui explique que nous nous soyons cru autorisé à ne pas les publier ici —. Nous en tiendrons grand argument cependant, ces cas montrent bien à notre sens que dans nos cas heureux on a pu trouver, peut-être par hasard, une race de bactériophage susceptible d'être adaptée au streptobacille.

CONCLUSIONS

1° Nous avons entrepris des recherches entièrement nouvelles pour isoler ou adapter une souche de bactériophage lysant le strepto-bacille de Ducrey. Nous avons été arrêté jusqu'à présent par la difficulté d'obtenir un milieu de culture où l'on puisse suivre la bactériophagie.

2° Nous nous sommes servi d'un mélange de très nombreuses souches de bactériophage. Nous l'avons inoculé par injection dans les bubons, par pansements locaux sur les chancres.

3° Pour les bubons, la guérison a été obtenue en moyenne en huit jours, nos quatre malades ayant guéri en 5, 7, 13 et 9 jours.

Cette guérison a été obtenue par une à trois injections. Chez deux de nos malades, elles ont produit une certaine réaction locale passagère.

4° Cette méthode paraît donc intéressante, bien qu'elle comporte des échecs, dus peut-être à un défaut d'application de la technique.

5° Ces premiers essais montrent que la bactériophagie n'est sans doute pas la panacée universelle que certains voudraient qu'elle soit. Ils semblent permettre les plus grands espoirs dans la bactériophagie SPÉCIFIQUE antistreptobacillaire.

Vu, Le Doyen

II. ROGER.

Vu, le Président,

GOUGEROT

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

1. DE ASSIS. — Sur la biologie du bacille de Ducrey (*Bul. Société de biologie*, 1926, t. II, p. 100).

2. DE ASSIS. — Quelques observations sur les streptobacilles de l'urèthre normal (*Bul. Soc. de biologie*, 1927, t. I, p. 472).

3. DE ASSIS ET FRAGA. — Traitement du chancre mou et de ses complications par les filtrats de culture du bacille de Ducrey (*Bul. Soc. de biologie*, 1926, p. 1455).

4. BESREDKA. — Immunité locale et vaccinothérapie locale (*Annales de l'Institut Pasteur*, 30-VI-1922, 15-VII-1922, 31-III-1924, 15-IV-1924 et *Bul. de Soc. biologie*, 19-V-1923, 2-VI-1923, 21-VII-1923).

5. BESREDKA. — Nouvelle formule de milieu à l'œuf (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1921, p. 222).

6. BEZANÇON, GRIFFON, LE SOURD. — Culture du bacille chancre mou (*Presse Médicale*, 12-XI-1900).

7. BEZANÇON et GRIFFON. — Communication au Congrès de Médecine de Paris, 1900.

8. BEZANÇON. — Précis de bactériologie.

9. BONNET. — Vaccinothérapie, sérothérapie et pro-

téinothérapie des bubons consécutifs au chancre mou (*Lyon Médical*, 25-VI-1922).

10. BONNET et REBOUL. — Injections sous-cutanées de lait dans le traitement des bubons (*Lyon Médical*, 25-II-1922).

11. CRUVEILHIER. — Vaccinothérapie dans le chancre mou (*Soc. de biologie*, 25-II-1922).

12. DARIER. — Précis de dermatologie, 3^e édition.

13. DOPTER et SACQUEPÉE. — Manuel de bactériologie.

14. DUCREY. — Giornal. Ital. della mallatie venere e della pelle fasc. 4 1889 et Congrès international de Dermatologie, Paris 1889.

15. DURAND. — Technique de l'isolement du streptobacille de Ducrey (*Soc. de biologie*, 1926, t. I, p. 1324).

16. DURAND. — Présence constante du strept. de Ducrey dans le pus des bubons (*Soc. de biologie*, 1926, t. II, p. 13).

17. DURUY. — Thèse Paris, 1929 (Arnette, éditeur).

18. FERRARI. — Gaz. degli ospedale, 1885.

19. FOURNIER et LONJUMEAU. — Traitement du bubon chancrilleux (*Gazette des Hôpitaux*, 14-16-VII, 1925).

20. FRAGA. — Contribution à la thérapeutique du chancre mou par un filtrat des germes associés (*Annaës brasileiros de Dermat. e syphilis*, 4^e année, nos 3 et 4).

21. FREI. — Zur Bakter. des ulcus molle (*Archiv. fur Dermat. und Syph.*, t. CLVI, 604).

22. GOMES MARTINEZ. — Actos Dermo Syph., III et IV, 1928.

23. GOUGEROT et P. BLUM. — Bubon aigu chancrilleux (forme aiguë phlegmoncuse fébrile de l'adénite chan-

crelleuse, importance des bubons tardifs, sensibilisation et désensibilisation (*Annales des maladies vénériennes*, IV, 1923).

24. GOUGEROT, JOYEUX, BURNIER et P. BLUM. — Les critères bactériologiques du chancre mou, leur insuffisance (*Société Dermato, et Syph.*, 13-III-1930. *Discussion*, Jausion, Milian).

25. HABABOU SALA. — Thèse Paris, 1925.

26. HABABOU SALA. — Isolement du bac. de Ducrey, milieu de culture et préparation d'un vaccin (*Soc. de biologie*, 1925, p. 498 et Congrès de Dermatologie de Bruxelles, 1926).

27. D'HERELLES. — Le bactériophage et son comportement.

28. ISLOMANOFF et ALASPIAM. — Protocole de la société impériale du Caucase, 1893.

29. ITO. — *Archiv. f. Dermat. und Syph.*, t. III, 1913.

30. JAUSION et DIOT. — Essai de vaccination locale du chancre mou par les filtrats vaccins des germes associés au bacille de Ducrey (*Société de Dermat. et Syph.*, 2-IV-1925).

31. JEANSELME, JAUSION et DIOT. — Bulletin et mémoire Société Dermat. et Syph., 14, VI, 1925.

32. KOLLE et HETCHE. — Cours de bactériologie.

33. LORTAT-JACOB et LEGRAIN. — Traitement du chancre mou et des bubons chancrelleux par les vaccins spécifiques III^e Congrès des dermatologistes et syph. de la langue française, Bruxelles, 1926.

34. LENGLET. — Société de dermat. et Syph. 10-XI-1898.

35. MIRAVENT QUIROYA SOSA. — Quelques détails sur la biologie du bac. de Ducrey dans ses rapports avec le diagnostic de l'infection streptobacillaire (*Soc. de biol.*, 1926, t. II, p. 1162).

36. NICOLAS et LEBŒUF. — Essai de traitement des bubons chancrelleux par l'autohémothérapie (*Lyon Médicale*, 25-VI-1923).

37. NICOLAS et LACASSAGNE. — Contribution à la bactériothérapie du bubon chancrelleux, traitement par le vaccin T. A. B. (*Soc. Dermat.*, II-2-1926. Discussion Hudelo-Ravaut).

38. NICOLLE. — Recherches sur le chancre mou (*Thèse Paris*, 1893).

39. NICOLLE. — Isolement culture et conservation dans les laboratoires du bacille de Ducrey (*Soc. de biol.*, 1923, p. 871).

40. CH. NICOLLE et P. DURAND. — *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, t. XIII, n^{os} 3 et 4 et *Presse Médicale*, 27-XII-1924.

41. NICOLAÛ et BANCUI. — Recherches biologiques sur le streptobacille de Ducrey (*Soc. de Biol.*, 1926, t. II, p. 409).

42. NICOLAÛ et BANCUI. — Sur la culture du bacille de Ducrey (*Soc. de biol.*, 1926, t. II, p. 146).

43. PETERSEN. — *Centralbl. f. Bakter. und parasit.*, t. XXII, 8, VI, 1893.

44. REENSTIERNA. — *Archives Institut Pasteur de Tunis*, t. XII, 1923.

45. SÉZARY et DURUY. — *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 15, III, 1930.

46. SÉZARY et BENOIST. — Tuberculose pulmonaire aiguë au cours d'un traitement d'un chancre mou par le vaccin de Nicolle (*Soc. Dermat. et Syph.*, 10, XI, 1927).

47. SÉZARY et WORMS. — 2 cas d'albuminurie et d'hématurie consécutives à des injections de vaccin antichancrélleux, traitement du bubon par l'injection intraganglionnaire d'eau peptonée (*Soc. médic. hôpitaux Paris*, 20-IV-1928, p. 624).

48. STUMPKE. — Ulcus molle vaccine (*Archiv. für Derm. und Syph.*, 1912, p. 304).

49. TEISSIER, REILLY et RIVALIER. — Recherches expérimentales sur l'infection chancrélleuse (*Journal Physiol et Path. génér.* t. XXV, n° 2, VI-1927).

50. TEISSIER, REILLY et RIVALIER. — Mode d'action de la vaccinothérapie spécifique (*Annales de Médecine*, II et III, 1929).

51. TREMPER WALTER. — *Med. Klin. S.* 913, 1915.

52. UNNA. — *Monatschrift f. prakt. Dermat.*, XIV, n° 12.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	9
CHAPITRE I. — La culture du streptobacille de Ducrey.....	11
Historique	12
Milieux de culture	15
Milieux au sang de lapin	15
Autres milieux au sang.....	17
Milieux au sérum.....	20
Milieux à l'œuf.....	22
Milieux usuels	25
Biologie générale	28
CHAPITRE II. — Essais cliniques de bactériophagie non spécifique dans la chancrelle	31
Observations	37
CHAPITRE III. — Les autres précédés biologiques du trai- tement de la chancrelle.....	55
Médication sérothérapique.....	56
Médication par vaccin spécifique... ..	57
Médication par vaccin non spécifi- que.....	59
Médication par les filtrats-vaccins. .	61
Autres médications	64
Résumé	66
CHAPITRE IV. — Comparaison de la bactériophagothé- rapie et des autres méthodes	69
CHAPITRE V. — Mode d'action.....	73
CONCLUSIONS	75
BIBLIOGRAPHIE	77

TABLE DES MATIÈRES

1930. Saint-Amand (Cher). — Imp. A CLERC

